

Co se o pregabalinu málo ví

MUDr. Lucie Bundárová

Klinika psychiatrie, Fakultní nemocnice Olomouc

Pregabalin je strukturální analog kyseliny γ -aminomáselné, původně vyvinutý jako antikonvulzivum. Prokázal však řadu dalších žádoucích účinků a od roku 2016 je v ČR registrován a indikován v psychiatrii pro léčbu generalizované úzkostné poruchy. Pregabalin je nepochybně účinný a dobře fungující lék, který však skýtá rizika, se kterými je vhodné počítat v každodenní klinické praxi. Do popředí zájmu v rámci výzkumu i praxe se dostává jeho adiktivní a abuzivní potenciál, který, jako v případě řady předchozích látek, objevily především specifické rizikové skupiny pacientů a s nimi následně i jejich lékaři. Článek má za cíl seznámit čtenáře s touto méně známou tváří pregabalinu. Souhrn je pak doplněn kazuistikami autorky, která se s touto problematikou potýká v rámci své adiktologické praxe a především pak v rámci své praxe vězeňského psychiatra.

Klíčová slova: pregabalin, závislost, zneužívání, adiktologie.

A little known facts about pregabalin

Pregabalin is a structural analogue of γ -aminobutyric acid, originally developed as an anticonvulsant. However, it has shown a number of other desirable effects and since 2016 is registered and indicated in psychiatry in the Czech Republic for the treatment of generalized anxiety disorder. Pregabalin is undoubtedly an effective and well-functioning drug, but it presents risks that should be considered in daily clinical practice. It's addictive and abusive potential is coming to the fore in both research and practice, which, as in the case of a number of previous substances, was discovered mainly by specific risk groups of patients and subsequently by their doctors. The article aims to introduce the reader to this lesser-known face of pregabalin. The summary is then supplemented with case studies by the author, who deals with the issue within her addiction practice and, above all, within her practice as a prison psychiatrist.

Key words: pregabalin, addiction, abuse, addictology.

Úvod

Pregabalin (chemicky kyselina 3S-3-(aminomethyl)-5-methylhexan-1-ová) patří do skupiny antiepileptik, jedná se o strukturální analog GABA (kyselina γ -aminomáselná). Molekula byla poprvé syntetizována v roce 1990 na Severozápadní univerzitě v Evanstonu, Illinois, USA jako antikonvulzivum pro léčbu epilepsie. Lék byl schválen v Evropské unii v roce 2004. USA dostaly od FDA schválení k užití pro léčbu epilepsie a neuropatické bolesti v prosinci 2004. Pregabalin se následně objevil na americkém trhu poprvé na podzim 2005. Studiemi proká-

zané jsou účinky analgetické, antikonvulzivní a anxiolytické (1, 2).

Pregabalin je v České republice indikován k léčbě neuropatické bolesti (diabetická neuropatie, postherpetická neuropatie, poranění míchy), jako přídatná léčba parciálních epileptických záchvatů a od roku 2016 je schválen v psychiatrii pro léčbu pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou (GAD) (2).

Pregabalin se výzkumně zkoušel aplikovat na poruchy spánku a syndrom neklidných nohou, kde se projevil též s dobrým efektem zejména při usínání (3).

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Psychiatr. praxi. 2024;25(1):40-42

<https://doi.org/10.36290/psy.2024.005>

Článek přijat redakcí: 22. 12. 2023

Článek přijat k tisku: 11. 1. 2024

MUDr. Lucie Bundárová

lucie.bundarova@fnol.cz

Farmakodynamika a farmakokinetika

Pregabalin má silnou vazbu na $\alpha 2$ podjednotku napětově řízených kalciových kanálů v centrálním nervovém systému. Důsledkem je redukce influxu kalcia do presynaptické části nervových buněk a následně redukce uvolňování excitačních neurotransmiterů, glutamátu, noradrenalinu, substance P a monoklonálních protilátek proti migréně CGRP do synapsí. Pregabalin snižuje jen patologickou neuronální excitovanost. Neovlivňuje receptory GABA-A, GABA-B ani reuptake GABA. Nemá vliv na Na⁺ kanály, opioidní systém, NMDA, 5HT a dopaminové receptory, neinhibuje tak reuptake dopaminu, serotoninu či noradrenalinu (2, 3).

Pregabalin se po podání nalačno rychle absorbuje. Vrcholových plazmatických koncentrací je dosaženo za 1 hodinu po jednorázovém užití, ustálený stav je dosažen za 24–48 hodin po opakovaném podání. Rychlost absorpce se snižuje s jídlem, kdy dochází k poklesu c_{max} přibližně o 25–30 % a prodloužení t_{max} na přibližně 2,5 hod., což nemá význam pro jeho biologickou dostupnost. Perorální biologická dostupnost pregabalinu je ≥ 90 % a je nezávislá na dávce. Farmakokinetika je lineární, s nízkou interindividuální variabilitou. Pregabalin prochází rychle hematoencefalickou bariérou a u potkanů bylo prokázáno, že přechází placentou a je přítomen v mléce v období laktace. Pregabalin se neváže na plazmatické bílkoviny a je vylučován ze systémové cirkulace zejména renální exkrecí jako nezměněná látka. Průměrný eliminační poločas je 6,3 hod. Plazmatická clearance a renální clearance jsou přímo úměrné clearance kreatininu. Úprava dávky pregabalinu u pacientů se sníženou funkcí ledvin (pacienti nad 65 let) a u pacientů léčených hemodialýzou je nezbytná (2, 3, 4).

Dávkování pregabalinu, klinické zkušenosti a využití v psychiatrii

Jak již bylo zmíněno, pregabalin má prokázán antikonvulzivní, analgetický a anxiolytický efekt. Při léčbě neuropatické bolesti je pozorováno snížení bolesti ihned v prvním týdnu léčby a efekt je dlouhodobý. K léčbě bolesti se začíná dávkou 2 $\times$ 75 mg/d a pokračuje se titrací dle efektu do řádově stovek miligramů. U generalizované úzkostné poruchy byl pregabalin v dávkách 150–600 mg/den srovnáván

s placebem, lorazepamem, alprazolamem a venlafaxinem (2, 4).

V uvedeném dávkování byl účinný jak u mužů, tak u žen. Došlo k redukci jak psychických, tak somatických projevů úzkosti. Došlo ke zlepšení kontinuity spánku a v doporučeném dávkování nevyvolával syndrom z vysazení. Doporučená titrace dávky u GAD je iniciálně 150 mg a dále navyšování v týdenních intervalech 150–300–450–600. Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky, pak jsou v mírné intenzitě a mají tranzitní charakter. Nejčastěji popisované potíže jsou závratě, nejistota, útlum, somnolence, ataxie, sucho v ústech, celková slabost, mírný hmotnostní přírůstek, otoky a lehké myoklonické záškuby. Může se objevit snížená zraková ostrost. Nežádoucí účinky se minimalizují za 5–15 dní od zahájení léčby, somnolence se zmírňuje do 24 dní (2, 5, 6).

Přestože pregabalin není obecně považován za látku s vysokým rizikem závislosti, někteří lidé mohou vyvinout fyzickou závislost, zejména po dlouhodobém užívání nebo u vyšších dávek. Po vysazení pregabalinu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě se u některých pacientů vyskytovaly příznaky z vysazení. Odvykací stav nebo abstinenční syndrom může nastat u jednotlivců, kteří užívají pregabalin pravidelně a náhle přestanou užívat nebo výrazně sníží dávku léku. Rozlišení, zdali se jedná o odvykací syndrom nebo o rebound fenomén je komplikováno faktem, že jak rebound fenomén tak odvykací stav jsou propojeny s aktivací sympatiku a z toho resultujících symptomů (7, 8, 10).

Abstinenční příznaky mohou zahrnovat nespavost, charakterizovanou obtížnou iniciací a udržení spánku. Mezi další symptomy patří pocity nervozity, úzkosti nebo podrážděnosti, bolesti svalů, kloubů a bolesti hlavy. Mezi méně konstantní patří nevolnost, zvracení a střevní potíže, zrychlený srdeční tep, pocení a celkový pocit tělesné nepohody (7).

Při odvykání od pregabalinu by měla být redukce dávky provedena postupně pod dohledem lékaře, aby se minimalizovaly abstinenční příznaky a rizika komplikací.

Pregabalin je látka s minimem lékových interakcí, ale může potencovat účinek jiných léků s tlumivým působením na CNS (benzodiazepiny, hypnotika, antihistaminika, některá analgetika, alkohol) (9).

Atraktivita pregabalinu

Pro specifické subpopulace pacientů je lákavý rychlý nástup účinku do 1 hod. po užití, při sniffingu nástup do několika minut. Účinky, pro které je pregabalin zneužíván se popisují jako euforizační a aktivizační a jsou závislé na dávce. Dávky do 1 000 mg mají efekt spíše sedativní a anxiolytický. Dávky nad 1 000 mg jsou euforizující a aktivizační. Účinek se s dávkou lineárně zvyšuje (potřebná dávka na jednorázové užití, tzv. „jízdu“ je nad 1 500 mg, průměrně 3 100 mg užitých v jedné denní dávce). Uživatelé preferují dávku ráno. Při dlouhodobém užívání dávek nad 3 100 mg se při náhlém vysazení objevují odvykací příznaky (10, 11). Není zaznamenán stropový efekt (5, 12). U příbuzné molekuly gabapentinu stropový efekt znám je, a proto se netěší takové oblibě jako pregabalin, také euforizační efekt není u gabapentinu popsán (12). Na rozdíl od stimulantů jako je amfetamin nejsou u užívání pregabalinu potíže se spánkem, uživatelé nepopisují palpitace ani paradoxní reakci. Adiktivní potenciál pregabalinu naznačuje v literatuře popsáný a v praxi vídaný výrazný craving po této látce a svévolné navyšování dávky. Objevuje se na černém trhu s léky, přičemž uživateli udávaná cena za 150 mg tabletu je 200 Kč (10, 12).

Klinické zkušenosti autorky

Zkušenosti, které popisují v tomto článku, vychází z mé praxe v adiktologické ambulanci a zejména pak z praxe psychiatra ve věznici, kde je pregabalin nejžádanější a nejužívanější lék, se kterým subpopulace odsouzených zachází jako s návykovou látkou. Záměrně nadměrně a několikrát násobně překračují doporučené dávkování, užívají lék jinými cestami – oblíbený je sniffing. Pregabalin je ve věznicích oblíbené platidlo, které zcela vytěsnilo dříve užívané benzodiazepiny. Jako výhodu oproti benzodiazepinům uživatelé uvádějí místo inhibice a útlumu pocit nabuzení a aktivizace. K demonstraci výše uvedeného prezentuje autorka následující kazuistiky ze své praxe.

Kazuistika 1

Prvním pacientem je 39letý svobodný muž, který je tělesně zdravý, až na drobné urologické potíže – poškození genitálu po aplikaci parafínu do penisu. Je nezaměstnaný, žije sám v bytě. Aktuálně je podruhé ve výkonu trestu. První kontakt s psychiatrickou péčí je na jaře 2021 ve

výkonu trestu pro polyvalentní závislost. V klinickém obraze dále smíšená porucha osobnosti (impulzivní, asociální, narcistní). Pacient s letitou závislostí na amfetaminu, benzodiazepinech (clonazepam) a tramalu, dle dokumentace také stanovena dg. GAD. V minulosti nebyl psychiatricky hospitalizován. Od ledna 2023 přebírá pacienta do péče. Přichází s nastavenou medikací pregabalinem, který je doporučeno užívat v dávce 600 mg pro die ve dvou dílčích dávkách, nicméně pacient si svévolně dávku navýšil až na 2400 mg, které užívá v jedné ranní dávce, také sniffingem. Původně nasazen pro GAD, užívá denně asi 20 měsíců. Pokoušíme se o redukci supramaximálních dávek – redukce o 300 mg – následuje dekompenzace psychického stavu – výrazný craving, agrese. Došlo k dokupování dávek ve vězeňském prostředí. Posléze náhle dávku nezískal a objevila se odvykácí symptomatika (opocení, injekce spojivek, tenze, úzkost, nespavost). Toxikologie byla negativní na přítomnost jiných návykových látek. Pacient byl přeložen k detoxifikaci na psychiatrické oddělení vazební nemocnice Brno, kde během 14 dní došlo k redukci na 600 mg. Pro rozvoj odvykácí symptomatiky byla nutnost podávání 6 mg klonazepamu/den, poté následuje podpis negativního reverzu pacientem. Po příchodu zpět do ambulance, po ukončení hospitalizace, žádá vysazení klonazepamu – stěžuje si, že potřebuje nakopnout, ne tlumit, trvá na návratu pregabalinu na dávku 2400 mg. Pro výrazný craving, odvykácí příznaky a opakované poruchy chování navrácena medikace pregabalinem. V současné chvíli užívá 1500 mg pro die s rozpisem užívání pregabalinu 300 mg cps 2-2-1, další snížení tč. nelze pro bažení a odvykáci stav a základní obtížnou spolupráci.

LITERATURA

1. Kavoussi R. Pregabalin: from molecule to medicine. *European Neuropsychopharmacology*. 2006;16:S128-S133.
2. Schjerning O, Rosenzweig M, Pottegård A, et al. Abuse potential of pregabalin: a systematic review. *CNS drugs*. 2016;30:9-25.
3. Roth T, Arnold LM, Garcia-Borreguero D, et al. A review of the effects of pregabalin on sleep disturbance across multiple clinical conditions. *Sleep medicine reviews*. 2014;18(3): 261–271. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2013.07.005>
4. Slíva J. Pregabalin v léčbě generalizované úzkostné poruchy. *Čes a slov Psychiatr*. 2019;115(5):229–231.

Kazuistika 2

Druhým pacientem je rozvedená žena, zaměstnaná jako administrativní pracovnice, žijící v bytě, matka dvou dospělých synů, aktuálně bez partnera, somaticky zdráva.

Do psychiatrické ambulance odeslána roku 2012, dochází na pravidelné kontroly pro polyvalentní závislost – alkohol, klonazepam a oxazepam. Taktéž dle dokumentace vedena pro GAD, opakovaně psychiatricky hospitalizována – absolvuje jak detoxifikaci, tak komplexní ústavní protialkoholní léčbu. Od dubna 2022 přebírá pacientku do péče. Užívá pregabalin 150 mg tbl 5-0-0 (původně nasazen pro GAD v dávce 300 mg (150 mg 1-0-1)), poté navýšen na 600 mg, již asi 3 roky užívá pregabalin 750–1000 mg v jedné denní dávce ráno. Při ambulantním pokusu o redukci supramaximálních dávek nastupuje výrazný craving – odvykácí symptomatika (opocení, třes, injekce spojivek, tenze, úzkost, nespavost). Pacientka byla odeslána k detoxifikační léčbě na psychiatrické oddělení, kde během 14 dní došlo k redukci na 600 mg. I zde pro rozvoj odvykácí symptomatiky byla nutnost podávání 2–4 mg klonazepamu/den. Po propuštění přichází na kontrolu do adiktologické ambulance. Sděluje, že sama bez potíží vysadila klonazepam a užívá 750 mg pregabalinu – potřebuje chuť do života, ráno se potřebuje nastartovat. Další redukce je velmi obtížná, pacientka není nakloněna, předepisováno nyní 600 mg pro die, nicméně nadužívá péči a často navštěvuje spádovou akutní ambulanci, kde opakovaně žádá preskripci.

Závěr

Současná literatura v souladu s poznatky klinické praxe naznačuje významný a rostou-

cí zájem o zneužívání pregabalinu. Možnými rizikovými faktory pro hyperkonzumaci pregabalinu i pro rozvoj návykového chování souvisejícího s touto molekulou může být sociodemografická úroveň, dostupnost drogy i právní vakuum (11). Pregabalin je lék, který byl původně vyvinut k léčbě epilepsie, ale je dnes využíván v řadě dalších indikací, včetně generalizované úzkostné poruchy. Přestože pregabalin není považován za látku s vysokým potenciálem závislosti ve srovnání s jinými lékovými skupinami, již se objevují studie a klinické zkušenosti referující o zneužívání a dokonce vznik psychické i fyzické závislosti. V praxi často sledujeme samovolné navýšování dávky pregabalinu, její redistribuci do jedné ranní dávky. Zneužívání pregabalinu může dále zahrnovat užívání léku v dávkách vyšších než předepsaných, kombinaci s jinými látkami s cílem dosažení euforizačního a aktivizačního efektu, čemuž pomáhá fakt, že pregabalin nemá stropový efekt (12). Při pokusu o odvykání může dojít k abstinenčním příznakům, které zahrnují nespavost, úzkost, podrážděnost a další. I přes jeho relativně nové uvedení na trh se již stal zneužívaným například v subpopulaci vězňů, kde je nejžádanějším lékem a nahrazuje dříve prominentní benzodiazepiny. Pregabalin je účinný lék s dobrou tolerancí nicméně v praxi je třeba myslet na jeho možný adiktivní potenciál zejména u rizikových skupin, jmenovitě pak především u pacientů s polyvalentní závislostí, a to i v anamnéze a se sklonem k užívání návykových látek obecně. Je vhodné tomuto problému věnovat dostatečnou pozornost, i s přihlédnutím k faktu, že psychiatrie už se s analogickým příběhem potkala například u zolpidemu.

5. Ehler E. Farmakologický profil pregabalinu (Lyrica). *Neurol. Praxi*. 2014;15(6):350-354.
6. Rojíčková MJ. Využití pregabalinu v klinické praxi. *Neurol. Praxi*. 2016;17(5):320-322.
7. Kasper S, Iglesias-García C, Schweizer E, et al. Pregabalin long-term treatment and assessment of discontinuation in patients with generalized anxiety disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014;17(5):685-695.
8. Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, et al. The adverse event profile of pregabalin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia*. 2011;52(4):826-836.

9. Zellner N, Eyer F, Zellner T. Alarming pregabalin abuse in Munich: prevalence, patterns of use and complications. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2017;142(19):e140-e147.
10. Prášil V, Prášilová M. Pregabalin jako zneužívaná substance: kazuistika léčby závislosti. *Psychiatr. Praxi*. 2023;24(2):109-111.
11. Chebli A. Literature review on pregabalin and the risk of addiction. *Toxicologie Analytique et Clinique*. 2022;34(3):S101.
12. Evoy KE, Sadrameli S, Contreras J, et al. Abuse and misuse of pregabalin and gabapentin: a systematic review update. *Drugs*. 2021;81:125-156.